

**Die Wirkung von Zigarettenhauptstromrauch
auf die Thrombozytenadhäsion
beim Miniaturschwein**

**Untersuchungen zur Wirkung des Risikofaktors
„inhalierendes Rauchen“
auf die Gefäßwand**

Harald von Knoerzer-Suckow

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor N. Zöllner

Die Wirkung von Zigarettenhauptstromrauch auf die
Thrombozytenadhäsion beim Miniaturschwein

Untersuchungen zur Wirkung des Risikofaktors
"inhalierendes Rauchen" auf die Gefäßwand

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Zahnheilkunde

verfaßt

und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

Harald von Knoerzer-Suckow

aus Ruhpolding

München 1977

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. Hess
Mitberichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 5. August 1977



Meinen Eltern

Herrn Professor Dr. H. Hess danke ich
für die Überlassung des Themas, sowie
Herrn Dr. M. Marshall für die hilfrei-
che Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

=====

Seite

A. EINLEITUNG =====	1
B. MATERIAL =====	4
1.) Das Hanford-Miniaturschwein	4
2.) Haltung der Tiere	5
3.) Verhalten der Tiere	6
C. METHODE =====	7
1.) Operationsvorbereitung	7
2.) Narkose und Intubation	8
3.) Operationstechnik	10
a) Katheterpräparation	10
b) Gefäßentnahme	10
4.) Versuchsapparatur	11
a) Rauchkiste	11
b) Rauchmaschine	12
5.) Versuchsablauf	13
a) 1. Rauchversuch	13
b) 2. Rauchversuch	14

D. VORGENOMMENE BESTIMMUNGEN UND UNTERSUCHUNGEN =====	16
1.) Bestimmung des COHb-Wertes	16
2.) Bestimmung der Blutviskosität und des Hämatokrits	17
3.) Rasterelektronenmikroskopische Unter- suchungen der Arterien	17
E. ERGEBNISSE =====	18
1.) Anstieg des COHb-Wertes	18
2.) Anstieg der Blutviskosität und des Hämatokrits	18
3.) Thrombozytenadhäsionen auf dem Endothel der Arterien	18
a) A. femoralis ohne Reizeinwirkung	19
b) A. femoralis nach fünfstündiger Berauchung	20
c) A. carotis nach 2 1/2 stündiger Reizein- wirkung	22
F. DISKUSSION =====	24
G. ZUSAMMENFASSUNG =====	37
H. LITERATURVERZEICHNIS =====	39
LEBENS LAUF =====	46

A. EINLEITUNG

=====

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluß des Risikofaktors "inhalierendes Rauchen" auf die Entstehung obliterierender Angiopathien.

Neben arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Hyperlipoproteinämie zählt Schettler (34) das inhalierende Rauchen zu den Risikofaktoren erster Ordnung und räumt ihm eine gewisse Selbständigkeit in seiner Wirkung auf Gefäßwandveränderungen ein. Denn: Raucher sind gegenüber Nichtrauchern - bezogen auf die allgemeine Lebenserwartung und in Abhängigkeit von der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten - durchschnittlich cirka 10 Jahre früher von einem Herzinfarkt bedroht. Vor allem Raucher unter 40 Jahren müssen als besonders gefährdet angesehen werden (34). Das ergibt sich auch aus einer Statistik, in der die Rauchgewohnheiten britischer Ärzte in Beziehung zur Lebenserwartung gesetzt wurden. Aus dieser ersieht man, daß die Mortalität für den 35-jährigen starken Raucher innerhalb des nun folgenden Dezenniums bei 1 : 23, für den gleichaltrigen Nichtraucher bei 1 : 90 (8, 11, 35) liegt. Alarmierend sind diese Daten wenn man bedenkt, daß zum Beispiel in der Bundesrepublik 33 % der Männer und 26 % der Frauen zwischen 16 und 65 Jah-

ren regelmäßig rauchen, das heißt: etwa 14,4 Millionen Menschen verbrauchen pro Tag ungefähr 17 Zigaretten. 24 % der 16- bis 64-jährigen können als regelmäßige, 16 % als starke Raucher eingestuft werden, welche 23 und mehr Zigaretten pro Tag konsumieren (nach Untersuchungen der Zigarettenindustrie von 1973). Hat man bis jetzt hauptsächlich dem Nikotin, das im Tabak enthalten ist, die toxikologische Wirkung auf Herz und Kreislauf zugeschrieben - Anstieg des Herzminutenvolumen, Verminderung der Hautdurchblutung, Blutdruckanstieg und Anstieg der freien Fettsäuren (19), - so muß man heute bei der Klärung von Angiopathien neben dem Nikotin auch die circa 500 anderen Schadstoffe im Hauptstrom des Tabakrauches in die Untersuchung mit einbeziehen (21); vorrangig erscheint es hier, die biologischen Auswirkungen des im Zigarettenrauch enthaltenen Kohlenmonoxids zu prüfen. Im Blut eines Rauchers, der täglich 20 Zigaretten inhaliert, finden sich circa 5 % Kohlenmonoxidhämoglobin, nicht selten sind Konzentrationen von 15 - 20 % im Blut eines starken Rauchers (21). Für den Menschen ist die Infarktgefahr bei Kohlenmonoxidwerten über 5 % gegenüber Werten unter 3 % mehr als verdreifacht (39). Da indessen oben erwähnte Ergebnisse weder eindeutige Rückschlüsse auf die biochemischen Startmechanismen des "Risikofaktors Rauchen" noch auf diejenigen aller

anderen möglichen Risikofaktoren zulassen, die bei der Entstehung einer Arteriosklerose mitwirken, führte unsere Arbeitsgruppe im Rahmen einer großen Studie (Cholesterinfütterung, Eisreiz = Kälteangiitis, Berauchung) rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen am Arterienendothel von Minischweinen durch, um Einsicht in die frühesten Veränderungen der obliterierenden Angiopathien zu erhalten. Folgende Arbeit soll nun speziell die Beobachtungen der Vorgänge auswerten, die sich nach Applikation von Zigarettenhauptstromrauch an der dynamischen Grenzschicht zwischen Gefäßwand und Blut abspielen, weil da die Startmechanismen der arteriellen Verschlusskrankheiten noch nicht zufriedenstellend geklärt sind.

B. MATERIAL

=====

1.) Das Hanford-Miniaturschwein

Als Versuchstiere für unsere Untersuchungen der initialen Mechanismen der Atherogenese wählten wir Hanford-Miniaturschweine⁺⁾ , weil Forschungsergebnisse am Kopenhagener Reichshospital das Schwein eindeutig als bestes Versuchstier für eine vergleichende Analyse ausweisen: Blut und Haut zeigen eine dem Menschen verblüffend ähnliche Zusammensetzung; Atmung, Ernährung, Verdauung, Kreislauf und Stoffwechsel stimmen weitgehend überein. Selbst die inneren Organe und das Nervensystem bauen sich nahezu analog auf. Das menschliche Herz z.B. schlägt in Ruhe 60 bis 90 mal, das des Schweines 65 bis 80 mal. Hämoglobin und Proteingehalt des Blutes beider Lebewesen sind beinahe identisch. Die Arterien des Tieres sind ausgesprochene Duplikate der menschlichen Arterien (31). Dank all dieser Entsprechungen öffnet sich hier ein ideales Versuchsfeld, nicht nur für Untersuchungen einiger Teilgebiete der Human-

⁺⁾ Die Schweine wurden uns dankenswerterweise von der "Deutschen Forschungsgemeinschaft" zur Verfügung gestellt.

medizin, sondern speziell auch für die vergleichende und experimentelle Arterioskleroseforschung (4, 5, 10, 37, 40). Die in unseren Experimenten verwendeten Miniaturschweine werden nur halb so schwer wie normale Hausschweine und erfordern demzufolge nicht soviel Aufwand in Haltung und Fütterung. Eingesetzt wurden Hanford-Miniaturschweinzüchtungen aus dem Institut für Tierhygiene der Universität München. Es handelte sich um Tiere, deren Alter etwa 4 - 8 Monate betrug, bei einem entsprechenden Gewicht von 30 - 60 kg (18).

2.) Haltung der Tiere

Die Tiere wurden ohne jeglichen Auslauf in Ställen von 0,9 x 1,75 m Grundfläche gehalten (25) und zwar in Einzelställen, um einem gegenseitigen Verbiß von Operationswunden vorzubeugen. Die Böden und Seitenwände der Pferche bestanden aus wärmeisolierendem Material. An ihrer Rückseite befanden sich außer Rinnen zur Ableitung der Exkremente noch Wasserzapfhähne, über die die Tiere nach Belieben Wasser aufnehmen konnten. Als Grundfutter bekamen sie täglich zweimal handelsübliches Schweinemastfutter.

3.) Verhalten der Tiere

Die Schweine verhielten sich relativ ruhig und zahm. Schnell gewöhnten sie sich an die Menschen in ihrer Umgebung, so daß man die Ställe betreten konnte, ohne erhebliche Erregungsreaktionen bei den Tieren auszulösen.

C. METHODE

=====

1.) Operationsvorbereitung

Vor allen Eingriffen - wir benötigen für unsere rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen Gefäßstücke in ihrem natürlichen Spannungszustand - wurden die Tiere 24 Stunden nüchtern gehalten. Operiert wurde immer unter aseptischen Bedingungen mit chirurgischem Besteck aus der Humanmedizin. Als Operationsteam standen ein Operateur, eine sterile Assistenz und eine unsterile Assistenz zur Verfügung, wobei letztere die Narkose leitete und die Beatmung der intubierten Tiere überwachte. Vor allen größeren Operationen verabreichten wir den Tieren 0,02 - 0,05 mg/kg Körpergewicht Atropin intramuskulär, um der häufig zu beobachtenden starken Bronchialsekretion und vagalinduzierten kardialen Rhythmusstörungen vorzubeugen (24). Um größeren Infektionen vorzubeugen, injizierten wir mitunter ein Breitband-Antibiotikum intra operationem intramuskulär, und zwar eine Kombination aus NND-Penicillin mit Dihydrostreptomycin (Tardomycel comp.^R von Bayer, Leverkusen). Dieses Kombinationspräparat hat den Vorzug bei einmaliger

intramuskulärer Injektion über mehrere Tage einen therapeutischen Blutspiegel zu gewährleisten.

2.) Narkose und Intubation

Unsere Tiere wurden mit einer Kombination aus dem Hypnotikum und Muskelrelaxans, Metomidat (Hypnodil^R Janssen) und dem Sedativum aus der Butyrophenonreihe Azaperon (Stresnil^R Janssen) narkotisiert. Von Azaperon wurden 2 - 4 mg/kg Körpergewicht intramuskulär injiziert. Metomidat wird zur Narkoseeinleitung intraperitoneal verabreicht, in einer Dosis von 10 - 15 mg/kg Körpergewicht. Um intraperitoneal injizieren zu können, benötigten wir eine bis zwei Hilfspersonen, die die Versuchstiere an den Hinterbeinen hochhoben. Nach der Injektion beknabberten alle Tiere sofort irgendwelche Gegenstände in ihrer nächsten Umgebung. Ihre Anteilnahme sank jedoch rasch. Nach wenigen Minuten begannen sie zu schwanken, legten sich auf den Bauch und sanken zur Seite. Das Toleranzstadium definiert als Zeitraum vom Erlöschen des Lidreflexes und Auftreten einer Miosis bis zur Wiederkehr des Lidreflexes, trat nach etwa 5 Minuten ein. Exzitationen in der Einleitungszeit fehlten völlig. Das Wirkungsmaximum der Anästhesie wird erst 10 - 15

Minuten post injectionem erreicht (6). Wir verwendeten dieses Narkoseverfahren, weil es sich anderen gegenüber als überlegen erwiesen hat (25). Es ist relativ einfach und bedarf keines apparativen Aufwandes; außerdem ist diese Narkose sehr gut steuerbar, da mit der Einleitungsdosis bei allen Tieren zunächst jeweils ein Vorhofskatheter gelegt wird, über den die weitere Narkoseleitung durch bedarfsmäßige Nachinjektionen in den Katheter von etwa 1 - 3 mg Metomidat pro Kilogramm Körpergewicht sowie spätere Narkoseeinleitungen mühelos erfolgen können.

Intubation: Nicht alle unsere Tiere sind intubiert worden, besonders anfänglich. Nachdem wir aber einige Todesfälle aufgrund der Narkose hatten, versuchten wir regelmäßig zu intubieren. Seitdem verendete auch keines der Tiere mehr während der Operation infolge der Narkose. Durch unser Narkoseverfahren haben wir die Möglichkeit, das Versuchstier zu intubieren ohne zusätzliche Muskelrelaxierung. Zur Intubation wird das Tier in Operationsstellung, das heißt, in Rückenlage fixiert; daraufhin erfolgt mit einem speziellen Spatel die Einstellung der Glottis und Einführung eines Nasotrachealtubus von 30 cm Länge und 28 - 30 Charrière (36).

3.) Operationstechnik

An den so vorbereiteten Tieren führten wir folgende Operationen durch:

a) Katheterpräparation

Die Verlegung des Vorhofskatheters ist einfach und rasch bewerkstelligt. Er wird über die Vena jugularis eingeführt, die man etwas kaudal vom Kehlkopf aufsucht. Der Katheter wird 15 - 18 cm in die Vene eingeführt und dann subcutan zum Nacken verlegt. Ziel der Katheterpräparation ist einmal die streßfreie Injektion, zum anderen die streßfreie Blutentnahme am nicht narkotisierten Tier. Donald et al (7) konnten nachweisen, daß es bei Blutentnahme aus V. jugularis-Kathetern zu keinem signifikantem ACTH-Anstieg kommt. Der Katheter besteht aus durchsichtigem Silikonkautschuk mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm und einem Innendurchmesser von 1,5 mm (23).

Der einzige Nachteil dieser Katheter lag darin, daß sie, obwohl wir sie täglich mit physiologischer Kochsalzlösung und mit 3,8 %iger Natriumcitratlösung spülten, sehr oft nicht mehr gängig waren und durch neue ersetzt werden mußten.

b) Gefäßentnahme

Nach Verlegung des Katheters wurden den Tieren Arteriensegmente der A. femoralis und der A. carotis entnommen. Um diese Arterienstücke dabei

in ihrem ursprünglichen Spannungszustand zu erhalten, wurden sie nach sorgfältiger Freipräparation in passende, längsgespaltene Gummiröhrchen eingepaßt und dann mit ihrer ganzen Oberfläche mittels eines Gewebeklebers (Histoacryl - N - blau^R) fest in dem Röhrchen fixiert, dann an beiden Enden abgebunden und herausgeschnitten. Die so gewonnenen Arteriensegmente wurden dann sofort präpariert. Die Entnahme dieser Gefäße ging kaum mit Nachfolgeerscheinungen bei den Schweinen einher. Motorik, Vitalität, Freßverhalten blieben normal (2) lediglich nach der Carotidektomie zeigte sich eine eingeschränkte Toleranz gegen intravenös injizierte Narkotika. An den entnommenen Gefäßen wird das Endothel morphologisch mit dem Rasterelektronenmikroskop untersucht⁺⁺).

4.) Versuchsapparatur

a) Rauchkiste

Um den Einfluß des Zigarettenrauchens auf die Pathogenese obliterierender Angiopathien festzustellen, starteten wir zwei Wachrauchversuche

⁺⁺) Für die Präparation der Gefäße und die raster-elektronenmikroskopischen Untersuchungen gebührt Frau Dr. M. Mallasch und Frau M. Daeschler besonderer Dank.

mit zwei Hanford-Miniaturschweinen. Da Schweine normalerweise Zigaretten nicht inhalieren können - dazu wäre eine sehr aufwendige Apparatur notwendig -, steckten wir unsere Versuchstiere in eine Holzkiste, in die wir den Zigarettenrauch mittels einer Rauchmaschine über einen Schlauch von 1 cm $\varnothing$ leiteten. Diese Kiste hatte einen Rauminhalt von ca. $0,473 \text{ m}^3$. Das entspricht einer Länge von 112 cm, einer Höhe von 65 cm und einer Breite von 65 cm. In die Decke war ein Fenster eingelassen, durch das man das Tier beobachten konnte. An den Seitenwänden befanden sich je ein Belüftungsschlitz.

b) Rauchmaschine

Die Rauchmaschine bestand aus einem Glaszylinder mit Kolben, der durch einen Elektromotor vor und zurückbewegt werden konnte. Ein- und Auslaßventil am Vorderteil des Zylinders dienten zur Aufnahme der angezündeten Zigaretten. Nach Einschaltung des Motors ging der Kolben im Zylinder zurück und zog den Zigarettenrauch hinein, maximal 100 cm^3 , bis der Kolben die äußerste rückwärtige Stellung erreicht hatte, und der Motor sich automatisch abstellte. Dann schaltete man vorne das Ventil um und den Motor wieder an, worauf der Zigarettenrauch aus dem Zylinder über den Schlauch in die Kiste gepreßt wurde.

5.) Versuchsablauf

a) 1. Rauchversuch

Der erste Rauchversuch fand am 6.6.1973 statt und zwar mit einem männlichen Hanford-Miniaturschwein von 45 Kilogramm Körpergewicht. Das Tier wurde am 6.5.1973 mit einem Katheter versehen; desweiteren entnahmen wir als sogenannte Leergefäße je ein Segment der A. femoralis und der A. carotis. Danach folgte ab 19.5.1973 - 27.5.1973 ein Gewohnheitstraining des Tieres an die Kiste. Anfänglich war es sehr unruhig, doch nach einigen Tagen hatte es sich an die fremde Umgebung, in der es täglich zwischen zwanzig und dreißig Minuten bleiben mußte, gewöhnt.

Ab 28.5.1973 begannen wir das Tier auf den ersten Zigarettenrauch einzustellen. Als Zigarettenmarke benutzten wir Marlboro ohne Filter. Von Tag zu Tag steigerten wir die Dosis, um das Tier mit dem Rauch vertraut zu machen und damit, ebenso wie mit dem Gewohnheitstraining des Schweines an die Kiste, etwaige Streßerscheinungen auszuschalten (38). Am 28.5.1973 berauchten wir das Tier mit 2 Zigaretten. Am 29.5.1973 mit 5 Zigaretten und dann vom 30.5.1973 an mit 10 Zigaretten bis zum 5.6.1973. Wir gingen nicht höher, weil das

Tier vor dem eigentlichen Hauptversuch nicht schon über Gebühr belastet werden sollte. Am 6.6.1973 wurde das Schwein dann - nach Blutentnahme - fünf Stunden lang beraucht. Es ergab sich ein Verbrauch von genau 114 Zigaretten. Anschließend erfolgte sofort wieder Blutentnahme und sofortige Gefäßsegmentektomie.

b) 2. Rauchversuch

Dieser fand unter ähnlichen Bedingungen am 12.7.1973 statt. Gewohnheitstraining an die Kiste und Rauch wie bei Versuch eins. Nur die Zigaretten dosis hatten wir geändert. Versuchstier war diesmal ein weibliches Schwein mit 33,5 kg Körpergewicht. Am 27.6.1973 legten wir einen Vorhofskatheter, verzichteten aber auf die Entnahme der Leergefäße. Am 2.7.1973 wurde es mit 5 Zigaretten beraucht, am 3.7.1973 mit einer Zigarette. Am 4.7.1973 entnahmen wir dem Tier Blut, einmal bevor es 45 Minuten in der Kiste war und dann danach. Das Blut benötigten wir zur Bestimmung des COHb-Wertes, der Blutviskosität und des Hämatokrits. Am 5.7.1973 wurde das Tier wieder weiterberaucht mit 15 Zigaretten täglich bis zum 9.7.1973, von da ab dann mit 18 Zigaretten. Am 5.7.1973 ent-

nahmen wir wieder Blut vor und nach dem Rauchversuch. Am 10.7.1973 und am 11.7.1973 wurde die Zigarettendosis auf 10 Stück pro Tag reduziert. Am 12.7.1973 dehnten wir die Berauchung auf 2 1/2 Stunden aus und verabreichten dabei 58 Zigaretten. Anschließend sofortige Gefäßentnahme. Wie bei Versuch eins erfolgte vor und nach dem Berauchen Blutentnahme.

D. VORGENOMMENE BESTIMMUNGEN UND UNTERSUCHUNGEN
=====

1.) Bestimmung des Kohlenmonoxidhämoglobinwertes

Der COHb-Wert wurde bei den Rauchversuchen photometrisch bestimmt. Bei beiden Versuchen wurde zuerst ein sogenannter "Leerwert" bestimmt; das heißt: die Versuchstiere waren noch keiner Zigarettenberauchung ausgesetzt. Den ersten COHb-Wert ermittelten wir, nachdem das Tier des 1. Rauchversuches dem Zigarettenhauptstromrauch von 17 Zigaretten ausgesetzt war. Diese waren über 3 Tage verteilt (2, 5 und 10 Zigaretten). Die nächsten COHb-Werte bestimmten wir am Tage des Hauptversuches, einmal vor der 5-stündigen Berauchung mit 114 Zigaretten und einmal danach. Beim zweiten Versuch verfahren wir ähnlich. Nur die Zigaretten-dosis war auf 21 gestiegen, verteilt auf 4 Tage (5, 1, 0, 15 Zig.). Am 3. Tag wurde der COHb-Wert bestimmt, nachdem das Schwein 45 Minuten lang die Luft in der Kiste geatmet hatte, um zu sehen, ob allein die schlechte Belüftung schon ausreicht, diesen Wert zu steigern. Analog zum ersten Versuch wurde der COHb-Wert vor und nach dem 2 1/2-stündigen Berauchen mit 58 Zigaretten bestimmt.

2.) Bestimmung der Blutviskosität und des

Hämatokrits

Blutviskosität und Hämatokrit wurden gleichlaufend wie oben mit jeder Blutentnahme bestimmt. Der Hämatokrit mit Zentrifugenkapillaren nach Hedin, die Viskosität mit dem Brookfield-Viskosimeter.

3.) Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen der Arterien

Die Arteriensegmente der Arteria carotis und der Arteria femoralis wurden sofort nach der Entnahme in typischer Weise präpariert, um dann später unter dem Rasterelektronenmikroskop untersucht werden zu können. Das Endothel der einzelnen Arterienstücke wurde unter dem Rasterelektronenmikroskop genau abgesucht und gleichzeitig fotografiert.

E. ERGEBNISSE

=====

1.) Anstieg des Kohlenmonoxidhämoglobinwertes

Bei unseren Versuchen mit Zigarettenhauptstromrauch stieg der COHb-Wert von 0,5 % auf knapp unter 5 % an. Dieser Anstieg entspricht ungefähr dem Wert eines mittelstarken Rauchers (21). Der Wert von fast 5 % wurde bei beiden Rauchversuchen erreicht. Aber nur nachdem die Tiere einmal über fünf und über zweieinhalb Stunden fortwährend beraucht wurden. Die Bestimmungen des COHb-Wertes ohne Berauchung, allein durch die schlechte Belüftung der Kiste brachte keinen Anstieg des COHb-Wertes, während jedoch schon bei 15 - 21 Zigaretten ein Anstieg auf 3 % zu verzeichnen war.

2.) Anstieg der Blutviskosität und des Hämatokrits

Bei der Zigarettenexposition ließ sich ein mittlerer Anstieg der Blutviskosität um 22 % nachweisen. Bei beiden Versuchen erreichten wir die gleichen Werte. Der Hämatokrit stieg bei beiden Versuchen um 5,5 % an.

3.) Thrombozytenadhäsionen auf dem Endothel der

Arterien

a) A. femoralis ohne Reizeinwirkung

Bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung des Endothels von Arterien lassen sich ohne Reizeinwirkungen keine Elemente des strömenden Blutes nachweisen, wie Abb. 1 zeigt:



Abb. 1: Endothel der A. femoralis des Minischweines vom 1. Rauchversuch vor der Berauchung d.h. vor der Reizeinwirkung. Auf dem ganzen Präparat finden sich keine Adhäsionen von Blutbestandteilen. Im Blickfeld einige Endothelkerne.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 2000 : 1
Arch.Nr. 16 714

b) A. femoralis nach fünfstündiger Berauchung

Abb. 2 und 3 zeigt die A. femoralis des Miniaturschweines aus dem ersten Rauchversuch.

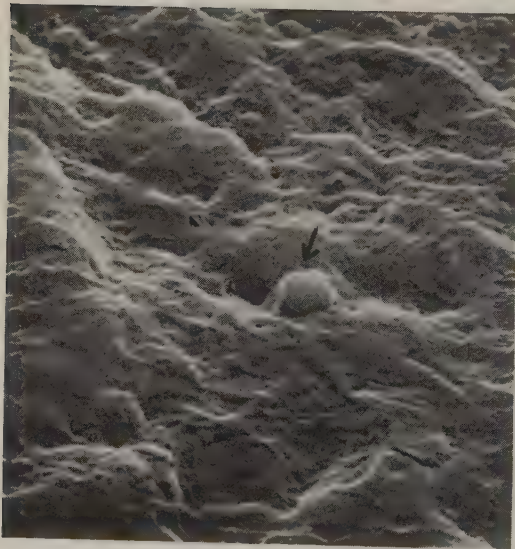


Abb. 2: Lumenseite der A. femoralis eines Miniaturschweines, das fünf Stunden eine stark mit Zigarettenrauch angereicherte Luft atmete. Deutlich ist ein einzelner Thrombozyt auf dem Endothel zu erkennen (s. Pfeil). Bei den ungleichmäßigen Endothelauflagerungen könnte es sich um Fibrin handeln.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 4500 : 1

Arch.Nr. 15 871

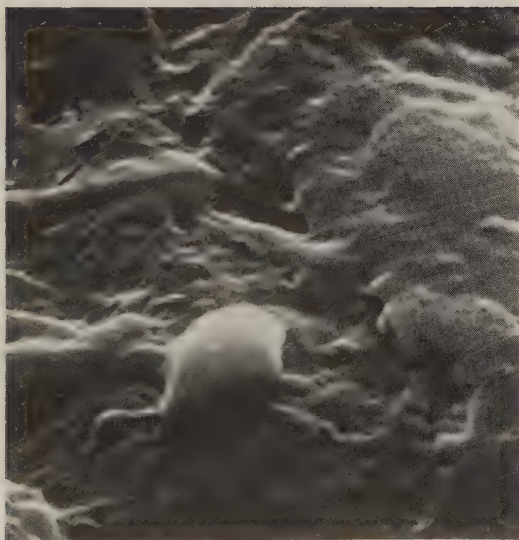


Abb. 3: Zeigt denselben Abschnitt aus Abb. 2 bei doppelter Vergrößerung. An dem am Endothel haftenden Thrombozyten sind deutlich Pseudopodien zu erkennen.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 9000 : 1
Arch.Nr. 15 872

c) A. carotis nach zweieinhalbstündiger Reiz-
einwirkung



Abb. 4: Innenfläche der A. carotis des Minischweines, das über 2 1/2 Stunden beraucht wurde. Mehrere Thrombozyten haften auf dem Endothel und sind durch Pseudopodien mit diesem und untereinander verbunden.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 10000 : 1
Arch.Nr. 16 405

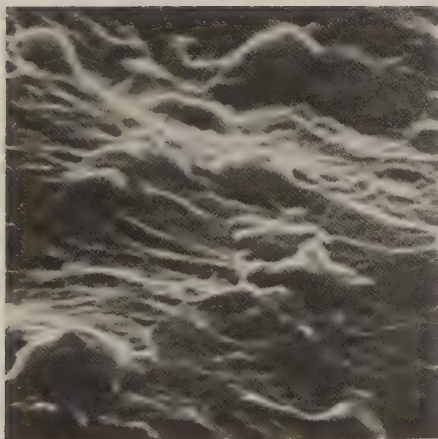


Abb 5: Innenfläche der A. femoralis des Miniaturschweines aus dem 2. Rauchversuch. Zahlreiche Thrombozyten haften auf dem sonst intakten Endothel der Arterie und sind mit Pseudopodien miteinander verbunden.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 10000 : 1
Arch.Nr. 16 566

F. DISKUSSION

=====

Das entscheidende Ergebnis dieser Untersuchungen ist der Nachweis von Thrombozytenadhäsionen auf dem anscheinend intakten Arterienendothel unter Einwirkung eines Risikofaktors.

Abb. 1 z.B. zeigt die Oberfläche einer A. femoralis eines der Versuchstiere vor dem Berauchen ("Leergefäß"). Auf dem gesamten Präparat fanden sich keine Adhäsionen von Blutbestandteilen. Bei den rundlichen Unebenheiten auf dem Endothel handelt es sich um Endothelzellkerne. Derselbe Befund ergab sich auch für die A. carotis.

Abb. 2 hingegen zeigt die Innenfläche einer A. femoralis eines Miniaturschweines, das fünf Stunden eine stark mit Zigarettenrauch angereicherte Luft atmete und außerdem schon über 9 Tage lang mit insgesamt 77 Zigaretten beraucht wurde. Die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der A. carotis und A. femoralis zeigten eindeutige Thrombozytenadhäsionen auf dem Endothel. Bei Abb. 2 der A. femoralis des Versuchstieres ist bei einer 4500-fachen Vergrößerung ein Thrombozyt sehr gut zu erkennen. Die Abb. 3 zeigt gleiches Bild mit 9000-facher Vergrößerung. Hier sind auch die Pseudopodien des Thrombozyten zu erkennen. Die

gleichen Ergebnisse brachte auch der zweite Rauchversuch, wobei hier auf die Leergefäße verzichtet wurde. Da wir bei unseren Rauchversuchen das Blut der Tiere auf ihren COHb-Wert untersuchten und dabei einen Anstieg auf 5 % feststellten, kann das Kohlenmonoxid für die Auslösung der hier beschriebenen Veränderungen von Bedeutung sein. Das müssen aber noch spätere Versuche mit reinem Kohlenmonoxid-Luftgemischen weiter klarstellen.

Ein weiterer Befund ist die Beeinflussung der Blutviskosität bei unseren Versuchen; ein deutlicher Anstieg um 22 % war festzustellen. Diese Veränderungen gehen nicht mit vergleichbaren Änderungen der Plasmaviskosität parallel. Dagegen läßt sich der Anstieg der Blutviskosität zum Teil durch einen gleichzeitig nachgewiesenen Hämoglobinanstieg erklären. Dieser dürfte katecholamininduziert sein, wohl durch Nikotineinwirkung (15). Diese Vorgänge müssen aber noch weiter aufgeklärt werden.

Der wesentliche Faktor dieser Untersuchung ist indessen der Nachweis von Thrombozytenadhäsionen auf dem Arterienendothel, denn gleichartige Thrombozytenadhäsionen konnten auch bei cholesterinreichgefütterten Kaninchen und Miniaturschweinen sowie nach lokaler Reizung von außen mit Eis (Kälteangiitis) oder mittels eines adrenalingetränkten Wattebausches nach-

gewiesen werden (14), wie Abb. 6 und 7 zeigen:

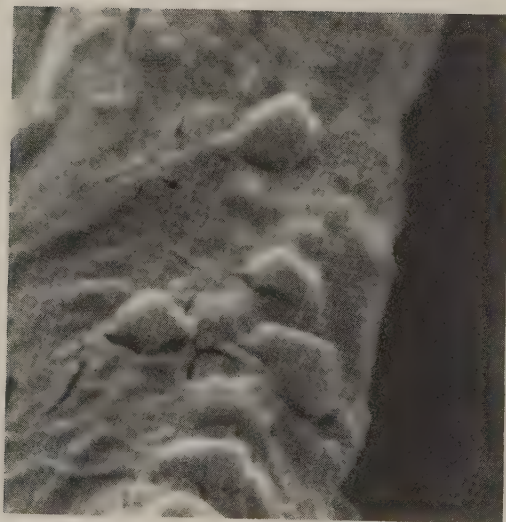


Abb. 6: zeigt die A. carotis eines Miniaturschweines, die 15 Minuten lang intraoperationem von außen mit Eis gereizt wurde. Es sind auffällig viele Thrombozyten auf dem Arterienendothel zu sehen.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 9000 : 1
Arch.Nr. 13 669



Abb. 7: Zeigt die A. femoralis eines Miniaturschweines, dem über einen Monat lang 5 % Zusatz von reinem Cholesterin zum Futter beigemischt wurde. Auch hier deutlich die Thrombozytenadhäsionen zu erkennen.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 10000 : 1
Arch.Nr. 13 513

Bei Cholesterinfütterung über drei Wochen konnte bei Kaninchen das Fortschreiten dieser Veränderungen bis zum gemischten Mikroparietalthrombus beobachtet werden (14).

Die wichtigste physiologische Aufgabe der Blutplättchen ist die Abdeckung von Gefäßwanddefekten. An Kollagen, das im Bereich eines Endotheldefekts direkt mit dem vorbeiströmenden Blut in Berührung kommt, haften Thrombozyten augenblicklich an und decken den Defekt ab. Es entsteht ein sogenannter Thrombozytenthrombus an dieser Stelle, der später wieder teilweise abgeschwemmt wird. Übrig bleibt ein flacher Teppich aus Thrombozyten, diese sind wahrscheinlich teilweise schon das Material für die Reparatur des Defektes (16).

Die Ähnlichkeit der rasterelektronenmikroskopischen Bilder unserer Versuchstiere mit denen einer menschlichen Arterie bei obliterierender Arteriosklerose ist nicht zu übersehen (siehe Abb. 8). Außerdem ist die Ähnlichkeit der menschlichen Thrombozyten (Abb. 9) mit den Thrombozyten, die auf dem Arterienendothel unserer Miniaturschweine anhaften, augenfällig (Abb. 2 - 5).



Abb. 8: Innenfläche der A. femoralis eines Menschen mit obliterierender Arteriosklerose. Das Präparat wurde intra amputationem auf die gleiche Weise gewonnen wie die Gefäße der Versuchstiere und zeigt Thrombozyten und von Fibrin gehaltene Erythrozyten.

Rasterelektronenmikroskopische Vergrößerung 10000 : 1
Arch.Nr. 9 475

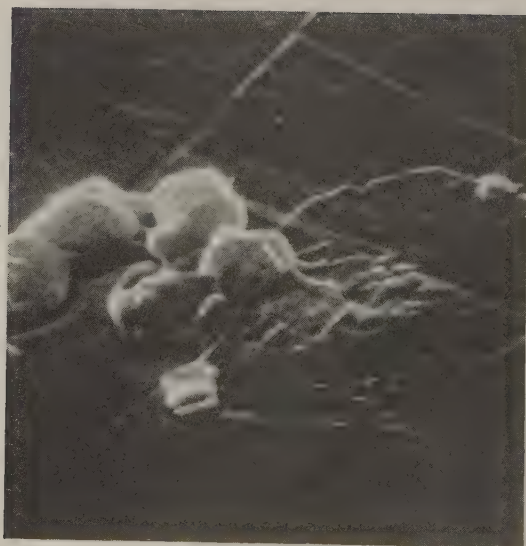


Abb. 9: Menschliche Thrombozyten auf Aluminium-
folie in verschiedenen Stadien ihrer
Metamorphose.

Rasterelektronenmikroskopische Ver-
größerung 10000 : 1
Arch.Nr. 7663

Murphy und Mustard wiesen bereits 1962 mit ganz anderen Methoden auf die besondere Bedeutung der Thrombozyten in der Pathogenese der arteriellen Verschußkrankheiten hin (27). Aber erst das Rasterelektronenmikroskop erlaubt das systematische Absuchen der Oberflächen von Arterien und damit den Nachweis von einzelnen Thrombozyten auf der Innenfläche von Arterien, die im histologischen Schnitt noch keine Veränderungen aufweisen müssen. Mit dieser Methode kann man zuverlässig nach Einwirkung eines "Risikofaktors" Thrombozyten auf dem Arterienendothel nachweisen. Der entscheidende Startmechanismus der obliterierenden Angiopathien dürfte in einem gestörten Zusammenspiel zwischen strömendem Blut und der Arterienwand liegen, wobei dem Adhärenzwerden von Thrombozyten auf dem Endothel mit seinen Folgereaktionen eine besondere Stellung in der Anfangsphase der obliterierenden Angiopathien zuzukommen scheint (20, 28, 29, 33). Leider ist nicht festzustellen, ob die Schädigung zuerst am Thrombozyten, am Endothel oder an beiden angreift. Auf alle Fälle beweisen Untersuchungen unseres Arbeitskreises über die Plättchenaggregation (PAT I nach Breddin), daß das Rauchen von Zigaretten die Thrombozytenaggregation beeinflusst, ebenso wie z.B. Cholesterinfütterung (32).

Inwieweit das Kohlenmonoxid hierbei eine Rolle spielt, muß noch untersucht werden. Auch läßt sich mit diesen Untersuchungen nicht feststellen, was mit den adhärenzgewordenen Thrombozyten im weiteren Verlauf geschieht. Weiter muß erwähnt werden, daß unter cholesterinreicher Fütterung beim Kaninchen die Plättchenaggregationsneigung ansteigt (32), wie es auch beim Menschen mit einer obliterierenden Angiopathie, bei Diabetes mellitus und bei Rauchern zu beobachten ist (1, 3, 12). Es ist jedoch noch nicht geklärt, welcher Bestandteil des Zigarettenrauches, das Nikotin oder das Kohlenmonoxid, oder beide zusammen, für die Atherogenese verantwortlich ist.

Die Hauptstromrauchversuche zeigten, daß der Risikofaktor "Rauchen" direkt oder indirekt den Thrombozyten in eine Reizform überführt, in der er adhäsionsbereit ist und sogar auf einem oberflächlich intakt erscheinenden Endothel anhaften kann. Dieses Anhaften wird durch hohe Scherkräfte begünstigt (16) und tritt deshalb in erster Linie in Arterien auf. Der Adhäsionsvorgang führt zu einer Freisetzungsreaktion mit aktiver Entspeicherung von Thrombozytenspeicherorganellen ("dense bodies"), wobei eine Vielzahl von Substan-

zen freigesetzt wird (u.a. ADP., Serotonin, Histamin, Adrenalin, Fibrinogen) (29), von denen manche die Endothelpermeabilität für atherogene Fette erhöhen (28). Außerdem kommt es wahrscheinlich zur Freisetzung von Lipoproteinlipase aus Endothelzellen am Ort der Thrombozytenadhäsion. Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Thrombozyten einen Faktor freisetzen, der zur Proliferation von glatten Muskelzellen führt (26, 33). Eine Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media mit einer derartigen Proliferation in der Intima ist aufgrund der histologischen Untersuchungen bekanntlich als frühe Läsion der Atherosklerose nachgewiesen (13, 33).

Auch der Risikofaktor "Rauchen" vermag diese initialen Mechanismen auszulösen. Dafür sprechen jedenfalls diese hier vorliegenden Untersuchungen. Ob die frühe Thrombozytenadhäsion durch den Tabakrauch und seine Bestandteile oder durch das Kohlenmonoxid allein bewirkt wird, müssen noch weitere Versuche klären (34). Entscheidend in diesem Zusammenhang dürfte die starke Störung oxidativer Prozesse durch das aufgenommene Kohlenmonoxid sein (22). Andererseits weist eine verschiedene Beeinflussung der Blutviskosität durch Zi-

garettenrauch bzw. Kohlenmonoxid (22) aber darauf hin, daß auch andere Bestandteile des Zigarettenrauches wirksam werden. Dabei kommt vor allem das Nikotin in Frage, das durch Katecholamienfreisetzung ungünstige Effekte bewirken könnte, die Einfluß auf eine obliterierende Angiopathie nehmen könnten.

Eine Angiopathie, die z.B. durch eine Hyperlipidämie entsteht, kann in ihrer endgültigen Ausprägung selbstverständlich ein anderes histologisches Bild aufweisen als eine Angiopathie, bei der ausschließlich der Risikofaktor "inhalierendes Rauchen" wirksam war. Eine Form der Angiopathie, die speziell letzteren Risikofaktor voraussetzt, scheint die Thrombangiitis obliterans zu sein. Es gibt heute gute Unterlagen darüber, daß intravasale Thrombozytenadhäsionen endzündliche Reaktionen der Gefäßwand auslösen können (17, 30). Damit hängt vielleicht zusammen, daß das inhalierende Rauchen beim jungen Menschen auch ohne Einwirkung weiterer typischer Risikofaktoren zum klassischen Bild der Thrombangiitis obliterans führen kann, während im höheren Alter zusätzlich

Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen das histologische Bild der Angiopathie des Rauchers mitbestimmen.

Da nicht jeder Raucher an einer obliterierenden Angiopathie leidet, tut sich die Frage auf, ob Rauchen allein in der Lage ist, eine Gefäßkrankheit entstehen zu lassen.

Die Framingham-Studie (9) klärt einen großen Teil dieser Frage:

- 1.) Je mehr Zigaretten inhaliert werden, umso größer ist das Herzinfarktrisiko.
- 2.) Für Nichtraucher, für Exraucher, die schon 8 - 10 Jahre abstinent leben, sowie für nicht inhalierende Pfeifen- und Zigarrenraucher besteht ein etwa gleich hohes Herzinfarktrisiko.

Wichtig ist aber, daß ein Pfeifen- oder Zigarrenraucher, der inhaliert, das gleiche Risiko wie der inhalierende Zigarettenraucher eingeht. Daß sogenannte Exraucher innerhalb von 8 - 10 Jahren eine Reduzierung ihres Infarktrisikos auf das eines Nichtrauchers erreichen, zeigt, daß der durch das Rauchen angerichtete Schaden an den Gefäßen nicht kontinuierlich selbständig weiterläuft. Dies kann von anderen vergleichbaren Gefäßschäden nicht in diesem Maße behauptet werden.

Wenn es eine obliterierende Angiopathie gibt, deren einzige Ursache das Rauchen ist, müßte nach Wegfall der Noxe das Sistieren der Krankheit auch durch das Angiogramm festzustellen sein, was durch klinische Untersuchungen tatsächlich gezeigt werden konnte (14).

G. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Wie der Versuch zeigt, ist das inhalierende Rauchen einer der wesentlichen Risikofaktoren für arterielle Verschußkrankheiten.

Obwohl hier nur zwei Versuche mit Zigarettenberauchung durchgeführt wurden, konnte deutlich dargestellt werden, daß es zur Adhäsion von Thrombozyten auf dem scheinbar intakten Endothel der Arterien von Miniaturschweinen bei Reizeinfluß von Tabakrauch kommt.

Gleichzeitig kommt es auch zu einem Ansteigen der Blutviskosität und des Hämatokrits.

Auch der Kohlenmonoxidhämoglobinwert stieg bei unseren Versuchstieren in der Rauchkiste auf die Werte eines mittelstarken Rauchers an. Inwieweit Das Kohlenmonoxid oder andere Inhalationsstoffe des Tabakrauches die Thrombozyten adhäsionsbereit machen, können die vorliegenden Befunde nicht klären.

Weitere Versuche mit einem CO-Luftgemisch müssen dies klären, ebenso wie in weiteren Versuchen mit Tabakrauch und Kohlenmonoxid untersucht werden muß, ob es zu einer Steigerung der Thrombozytenaggregationsneigung kommt. Sicher ist jedoch, daß es zu einer Thrombozytenadhäsion am Arterienendothel

kommt, wenn man Miniaturschweine einem Zigaretten-
hauptstromrauch über einige Stunden aussetzt. Diese
Thrombozytenabscheidungen werden als der allen
obliterierenden Angiopathien gemeinsame zentrale
Vorgang angesehen. Auf Grund dieser Untersuchungen
und ergänzender Befunde aus der Literatur dürfte
der initiale Mechanismus in der Pathogenese der
obliterierenden Angiopathien das gestörte Zusammen-
wirken zwischen Thrombozyten und Gefäßwand sein.

H. LITERATURVERZEICHNIS

=====

- (1) Ashby P., Dalby A., Milar J.H.B. :
Smoking and platelet stickiness.
Lancet 2 158 (1965)
- (2) Bichhardt K. :
Arterien und Venen der Hintergliedmaße
des Schweines.
Inaug. Dissertation Hann. (1961)
- (3) Breddin K. :
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen
Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Stuttgart/New York F.K. Schattauerverlag (1968)
- (4) Dahme E. :
Das Schwein ein Versuchstier für die experi-
mentelle Arterioskleroserecherche.
Z.ges.exp.Med. 145, 305 - 311 (1968)
- (5) Dahme E., Kalich J., Kaiser E., Freytag von
Loringhoven und Stavron D. :
Studie zur Arteriosklerose beim Hanford-
miniaturschwein unter normalen und experi-
mentellen Bedingungen.
Z. ges.exp.Med. 14, 153 - 168 (1971)
- (6) Dimizin J., Reetz J. :
Versuche zur Schmerzausschaltung beim Schwein
mit dem Neuroleptikum Azaperon und dem Hypno-
tikum Medomidat.
Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 77
445 - 488 (1970)

- (7) Donald R.A., Salisbury N., Murphy S., Nabarro J.D.N. :
The plasma corticotropin response to insulin hypoglycaemia, lysine- vasopressin and metyrapone in pigs.
J.End. 41, 509 (1968)
- (8) Dorn H.F. :
Tobacco consumption and mortality from cancer and other disease.
J. Amer. med. ass. 115 (1958) Publ. health Rep.
- (9) Doyle J.T., Dawber T.R., Kannel, W.B., Heslin A.S., Kahn H.A. :
Cigarette smoking and coronary heart disease.
New Engl.J.Med. 266, 796 - 801 (1962)
- (10) Gottlieb H., Lalich J.J. :
Occurrence of arteriosklerosis in the aorta of swine.
Amer. J.Pathol. 30, 851 - 855 (1954)
- (11) Hammond E.C., Horn D. :
Smoking and death rates. report on 44 month of follow up of 187 - 783 men. I.: Total mortality II.: rates by cause.
J. Amer.Med.Ass. 166, 1159 - 1172 / 1244 - 1308 (1958)
- (12) Haust M.D. :
Platelets, thrombosis and arterosclerosis in.:
Platelets, Drugs and Thrombosis.
Sympt.Hamilton (1972), S. 94 Basel : Karger 1975

- (13) Haust M.D., More R.H., Movat H.Z. :
The role of smooth muscle cells in the
fibrogenesis of atherosclerosis
Amer.J.Path. 37, 377 (1969)

- (14) Hess H., Marshall M., Mallasch M. :
Eine einheitliche Theorie der Morphogenese
aller obliterierender Angiopathien.
Vasa 3, 373 (1974)

- (15) Hess H., Marshall M. :
Rauchen und arterielle Gefäßkrankheiten
Med.Welt 27 (N.F.) 697 - 699 (1976)

- (16) Hess H., Marshall M., Mallasch M. :
Zur Pathogenese obliterierender Arterio-
pathien.
Med.Welt 25 (N.F.) 1180 - 1185 (1974)

- (17) Jörgensen L., Hovig T., Roswell H.C.,
Mustard J.F. :
Adenosine diphosphate-induced platelet
aggregation vascular injury in swine and rabbits.
Amer.J.Path. 61, 161 (1970)

- (18) Kalich K., Krumbacher K., Ruf B. :
Über die Erfahrung bei der Zucht und Haltung
sowie einige physiologischen Daten des Han-
ford-Miniaturschweines.
Z.ges.exp.Med. 145, 312 (1968)

- (19) Klensch H. :
Mittelbare und unmittelbare Nikotineinwirkungen
auf das arterielle Gefäßsystem.
Z.Kardiol 63, 494 (1974)

- (20) Klose H.J., Gosen J.V., Ellinghaus K.,
Schmid-Schönbein H. :
Coagulation of platelet-rich plasma and
platelet aggregation
(P.A.) in viscometric flow
Bibl.anat. (Basel) 11, 98 (1973)
- (21) Kuschinsky u. Lüllmann H. :
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
5. Auflage Thieme Verlag (1971)
- (22) Lüderitz F. :
Die nachweisbaren Wirkungen von Kohlenmonoxid
auf den menschlichen Organismus.
Z.ges.Hyg. 18, 898 (1972)
- (23) Lydtin H., Piper M., Kusus T., Schnelle K.,
Zöllner N. :
Die Implantation von Verweilkathetern in die
Vena porta, die Vena Cava, den rechten Vorhof
und in den Magen des Miniaturschweines.
Z.ges.exp.Med. 149, 279 - 282 (1969)
- (24) Marshall M., Lydtin H., Krawietz W., Hagen R.,
Schuckert G., Hess H., Zöllner N. :
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der
exp. Medizin. Haltung, Operation, Präparation,
Versuchsdurchführung und Normalwerte.
Res.exp.Med. 157, 300 - 316 (1972)
- (25) Marshall M. :
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am
Miniaturschwein.
Zent.Vet.Med. A 19, 214 (1972)

- (26) Marshall M. :
Arterioskleroseforschung heute.
Ärztl.Praxis Sonderdruck 28 Jahrgang 2
(29 - 32) (1976)
- (27) Murphy E.A., Mastard J.F. :
Coagulation tests and platelet economy
in atherosclerotic and control subjects.
Circulation 25, 114 (1962)
- (28) Mustard J.F. :
Recent advances in molecular pathology :
a review. Platelet aggregation, vascular
injury and atherosclerosis.
Exp.MolPath. 7, 366 (1967)
- (29) Mustard J.F., Movat H.Z., Macmorine D.R.L.
Senyi A. :
Release of permeability factors from the blood
platelet.
Proc.soc.exp.Biol.Med. 119, 988 (1965)
- (30) Mustard J.F., Tackham M.A. :
Factors influencing platelet function:
adhesion release, and aggregation.
Pharmacol Rev. 22, 97 (1970)
- (31) Nickel R., Schummer A., Seifferle E. :
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.
3.d. I - III
Berlin-Hamburg Pary-Verlag (1960)

- (32) Overschl K., Mallasch M., Schmidt-Schönbein H. :
Untersuchungen über die Bedeutung von Cholesterinbelastung auf die Thrombozytenfunktion.
Verh.Dtsch.Ges. Inn.Med. 80, 1449 (1974)
- (33) Ross R., Glosmet J.A. :
Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. (Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesion of atherosclerosis.)
Science 180, 1332 (1973)
- (34) Schettler G. :
Arteriosklerose, Ätiologie, Pathologie
Klinik und Therapie.
G. Thieme Verlag Stuttgart (1961)
- (35) Schettler G. :
Risikofaktoren der Herz- und Gefäßkrankheiten.
Med.Welt. 25 Heft 27/28 (1974)
- (36) Schmitz Th., Konrad R.M. Torbiat S. :
Zur Technik der Intubationsnarkose bei Läufer Schweinen.
Z.ges.exp.Med. 138, 299 (1964)
- (37) Stavrou D., Dahme E. :
Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford-Miniaturschwein unter normalen und experimentellen Bedingungen.
Z.ges.exp.Med. 14, 169 - 180 (1970/1971)

- (38) Wagner A.J. :
Das Stress-Syndrom beim Schwein.
Vet.med. Nachrichten 1 (1972)
- (39) Wald N., Howard S., Smith P.G.,
Kjeldson K. :
Association between atherosclerotic
diseases and carboxyhaemoglobin levels
in tobacco smokers.
Brit.Med. J. 1, 761 (1973)
- (40) Zöllner N., Toccanti M. :
Über die Konzentration einiger Lipide
in Serum und Organen des Miniaturschweines
und ihre Abhängigkeit vom Alter des Tieres.
Z.ges.exp.Med. 145, 326 (1968)

L E B E N S L A U F

=====

27. Mai 1946	als Sohn des Elektrokaufmannes Karl von Knoerzer-Suckow und seiner Ehefrau Sybille, geb. Bauer-Bredt, in Ruhpolding geboren
1952	Eintritt in die Volksschule Ruhpolding
1956	Übertritt in das Chiemgau-Gymnasium Traunstein
1966	Reifeprüfung
1966 - 1968	Wehrdienst
Sommer-Semester 1968	Studium der Naturwissenschaften in München
Winter-Semester 1968	Studium der Naturwissenschaften in Erlangen
4. Januar 1969	Verehelichung mit Fräulein Johanna Seehuber
20. Juni 1969	Geburt unseres Sohnes Harald
Sommer-Semester 1969	Studium der Rechtswissenschaften in Erlangen
Winter-Semester 1969	Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde in München
12. November 1974	Geburt unseres Sohnes Markus
Februar 1975	Staatsexamen in der Zahnheilkunde
Seit März 1975	als Assistent in freier Praxis tätig.

